Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Giessen.
Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Dr. Geppert.

1926

Jodausscheidung nach Eingabe von Jodopyrin.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

veterinärmedizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität

zu

Giessen

vorgelegt von

Marcus Bulach
prakt. Tierarzt
aus Günzburg a. d. Donau

Giessen 1926

Verlagsdruckerei Albin Klein in Giessen
vorm. Wilh. Keller, gegr. 1783

Gedruckt mit Genehmigung der veterinärmedizinischen Fakultät zu Giessen.
Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Geppert.

Es ist bekannt, daß nach Eingabe von Jodkalium der größte Teil desselben im Urin wieder erscheint. Bei Menschen ist dieses Verhalten durch mehrfache Untersuchungen konstatiert. Wie Poulsson[1]) angibt, werden nach einigen wenigen größeren Dosen durchschnittlich 65—85% durch die Nieren im Laufe von 3—4 Tagen ausgeschieden. Beim Hunde ist die Ausscheidung in mehreren Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Gießen untersucht worden.

Nach Fehlings[2]) wird Jodkali und Jodostarin in der Regel beim Hunde so ausgeschieden, daß am ersten Tage die größere und dann fallende Mengen Jod auftreten. Die Ausscheidung zieht sich über eine Anzahl Tage hin und beträgt zwischen 50 bis 90% des eingegebenen Jodes. Müller[3]) fand, daß bei Versuchen von Jodkalium per os die im Urin ausgeschiedenen Mengen Jod 89—94%, bei Einspritzung unter die Haut ungefähr ebensoviel und bei Eingabe per rectum 64—70% beträgt. Das Jod, das nach Jodkalium-Eingabe im Urin ausgeschieden wird, ist darin lediglich als Jodkali enthalten. Hoos[4]) fand, daß nach einmaliger Verabreichung von Jodkalium im Urin 70 — 80 %, bei längerer Verabreichung bis zu 90 % ausgeschieden werden. Geitz[5]) injizierte einem Hunde fünf Tage lang je 0,5 ccm Jodkalium-Lösung, entspr. 2,5 mg Jod. Augeschieden wurden 2,23 mg Jod, das sind 89 %.

---

[1]) E. Poulsson: Lehrbuch der Pharmakologie. pag. 422.

[2]) Robert Fehlings: Inaug.-Diss. Gießen 1913. Ueber Jodausscheidungen im Urin nach Eingabe von Jodkalium und Jodostarin.

[3]) Karl Müller: Inaug.-Diss. Gießen 1914. Die Ausscheidung des Jodes nach längerer Eingabe von Jodpräparaten.

[4]) Hans Hoos: Inaug.-Diss. Gießen 1914. Jodausscheidung nach längerer Eingabe von Jodpräparaten.

[5]) Geitz: Inaug.-Diss. Gießen 1925. Ueber Jodauscheidung nach Einspritzung kleiner Jodkaliummengen.

Als Resultat ergibt sich, daß nach einer einmaligen Eingabe von Jodkali beim Hunde ca. 80% im Urin wieder erscheinen. Die Frage, wie sich jodierte organische Substanzen nach Eingabe verhalten werden, ergibt sich aus den obigen Versuchen. In der Hauptsache ist hier zu entscheiden, ob und in welcher Form das Jod nach Eingabe desselben im Urin erscheint. Für den Hund sind mehrere Versuche nach Eingabe von Dijodyl im Pharmakologischen Institut zu Gießen ausgeführt worden. Das Dijodyl ist eine jodierte Fettsäure (Ricinstearolsäure). Die Untersuchungen ergaben, daß auch hier ein großer Teil des eingegebenen Jodes im Urin erscheint und zwar als Jodkali. Es erhob sich weiter nun die Frage, wie sich die Jodausscheidung stellen würde, wenn dasselbe an zyklische Kohlenstoffverbindungen gebunden erscheint. Am Hund ist eine solche Untersuchung unter Verwendung des Yatrens ausgeführt worden. Hier ist das Jod als O-Oxydjodsulfon-Benzolpyridin vorhanden. Das Yatren wurde verfüttert[6]). Die Untersuchung zeigt nun, daß in diesem Falle nur ein kleinerer Teil des eingegebenen Jodes (nämlich etwa ein Drittel) durch den Urin ausgeschieden wird und zwar nicht in Form von Jodkali, sondern wahrscheinlich als Yatren. Der größere Teil des Yatrens wird durch den Darm wieder ausgeschieden. Unter diesen Umständen erschien es von Interesse, festzustellen, wie sich andere Jodverbindungen, bei denen das Jod ebenfalls an einen Benzolkern gebunden ist, verhalten werden. Eine solche ist das zu therapeutischen Zwecken bereits benützte Jodopyrin. Hier ist das Jod an die dem Pyrazolonkern angegliederte Phenylgruppe gebunden. Fränkel[7]). Aus der Anwendung am Menschen ist bekannt (siehe namentlich Paul Hainck[8]), daß dasselbe in geeigneten Dosen (0,25—05 gr als Jodopyrinum subtilissime pulveratum) gut vertragen wird. Ob und in welcher Form es im Urin ausgeschieden wird, ist soweit ich ersehen konnte, nicht bekannt. Aus dem Gesagten ergibt sich der Plan meiner Untersuchung.

Einem Hunde wird eine Dosis Jodopyrin per os eingegeben und dann wird festgestellt:

1. wieviel Jod überhaupt im Urin ausgeschieden ist und

---

[6]) Walter Braun: Inaug.-Diss. Gießen 1926. Ausscheidung von Jod im Urin nach Eingabe von Yatren.

[7]) Fränkel: Arzneimittel-Synthese 1921. pag. 611.

[8]) Paul Hainck: Inaug.-Diss. Leipzig 1906. Ueber Jodosperin, seine Wirkung und Anwendung.

2. in welcher Form die Ausscheidung erfolgte, namentlich, ob sie als Jodkali nachweisbar war.

Zunächst untersuchte ich das mir zur Verfügung stehende Jodopyrin. Dasselbe soll einen Schmelzpunkt von 160° haben und hatte einen solchen von 157 bis 158°. Es stellt ein weißes, feines Pulver dar, ist geruch- und geschmacklos und enthält theorethisch 40% Jod. Im kalten Wasser ist es sehr schwer löslich (1:1000), in heißem Wasser leichter. Nach dem Erkalten fällt es in sehr feinen, farblosen Nadeln aus. Seinen Jodgehalt bestimmte ich nach einigen Vorversuchen in der Weise, daß in einer Nickelschale 3 gr Aetzkali geschmolzen wurde. In die Schmelze wurden langsam 30 mgr Jodopyrin in Substanz zugefügt. Nachdem die Schmelze solange unterhalten war bis sie weiß erschien, wurde sie nach dem Erkalten in Wasser gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Schwefelkohlenstoff und Natriumnitrit ausgeschüttelt. Das Jod in CS_2 wurde durch Titrieren mit $^1/_{127}$ Natriumthiosulfatlösung (1 ccm — 1 mgr Jod) bestimmt. Die 30 mgr Jodopyrin enthalten theoretisch 12 mgr Jod. Ich erhielt 11,1 mgr Jod. Bei zwei weiteren Versuchen erhielt ich 10,8 und 10,4 mgr Jod.

Ich habe dann noch einige Versuche gemacht, wie sich die Jodnachweise stellen, wenn das Jodopyrin im Urin gelöst war. Ich versetzte 10 ccm Hundeurin mit 30 mgr Jodopyrin, die in ca. 30 ccm heißem Wasser gelöst waren. Die Veraschung selbst führte ich nach den Methoden aus, wie sie bereits in früheren Dissertationen beschrieben sind. (Siehe Bender[9]) und Brandenberg[10]). Nach Zugabe von 3 ccm 10prozentiger Kalilauge wird die gesamte Flüssigkeitsmenge in einer Nickelschale bis zur Verkohlung eingedampft. Hat die Flüssigkeit etwa Syrupdicke erlangt, dann wird dieselbe durch vorsichtiges Neigen der Schale über eine möglichst große Fläche derselben verteilt. Zum Schlusse wird vorsichtig bis zur Verkohlung erhitzt. Nach Abkühlen wird der Rückstand noch einmal in Wasser aufgelöst und wiederum eingedampft und verkohlt, wie eben beschrieben. Hierauf wird noch ein drittes Mal in der geschilderten Weise verfahren. Dann wird das ganze in Wasser aufgenommen und abfiltriert. Der Filterrückstand wird in der

[9]) Bender: Inaug.-Diss. Gießen 1926.

[10]) Brandenberg: Inaug.-Diss. Gießen 1926. Der quantitative Nachweis größerer Jodkaliummengen im Urin.

Nickelschale verbrannt, der Aschenrest mit wenig 96prozentigem Alkohol ausgelaugt, der Alkohol abfiltriert, das Filtrat wieder eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dem ersten Filtrat beigefügt. Die Nickelschale wird zum Schluß mit verdünnter H_2SO_4 mit einem Gummiwischer gereinigt und der Flüssigkeitsrest dem Filtrat beigegeben. Das Filtrat muß wasserklar oder höchstens schwach gelblich sein. Es wird im Scheidetrichter mit H_2SO_4 angesäuert und mit CS_2 und KNO_2 ausgeschüttelt. Nach oben geschilderter Methode wurden 3 Versuche durchgeführt. Ich erhielt statt 12 mgr Jod

bei Versuch I 11,2 mgr Jod = 6,5% Verlust
„ „ II 11,0 „ „ = 8,3% „
„ „ III 11,3 „ „ = 6,0% „

also Bestimmungen, die für den vorliegenden Zweck genügen würden.

In der oben zitierten Arbeit von Bender ist ausgeführt, daß man Jodkali ohne Verlust nach der geschilderten Methode ausgeschieden erhält. Es erhob sich unter diesen Umständen die Frage, wieviel vom ausgeschiedenen Jod als Jodkalium ausgeschieden war, d. h. also, wie hoch sich die Zersetzung des Jodopyrins im Organismus stellt. Entscheidend für diese Frage ist die Jodmenge, die sich bei Behandlung des Urins mit H_2SO_4 und H_2O_2 nachweisen läßt; denn eine Jodopyrin-Lösung reagiert nach dieser Methode überhaupt nicht mit Jodausscheidung. Die Analysierung des Urins für solche Zwecke ist nach der im Pharmazeutischen Institut üblichen Methode[9]) vorgenommen worden.

100 ccm frischer Urin werden mit 10prozentiger Kalilauge versetzt. 3—4 Spatel Tierkohle (etwa 10 gr) werden mit 20 ccm normaler KOH übergossen und hierauf der Urin beigegeben, geschüttelt und abfiltriert. 65 ccm des Filtrates werden nach der geschilderten Methode weiter verarbeitet. Bei dieser Behandlung tritt ein Verlust von Jodkali nicht ein und das durch H_2O_2 ausgeschiedene Jod läßt sich durch CS_2 gut ausschütteln.

Es wurden dann noch einige Versuche gemacht, inwieweit sich Jodopyrinlösung durch Natriumnitrit in saurer Lösung zersetzen läßt. Es wurden in jedem Falle 30 mgr Jodopyrin in heißem Wasser gelöst angewandt, mit H_2SO_4 angesäuert und mit

KNO_2 versetzt. Dabei wurde das Jod langsam im Verlauf von Stunden frei. Die drei Versuche ergaben statt 12 mgr Jod

I. 8,1 mgr Jod = 32% Verlust
II. 9,45 mgr Jod = 21,3% Verlust
III. 8,7 mgr Jod = 27,5% Verlust

Bei einem vierten Versuch wurde die Jodopyrin-Lösung nur soweit abgekühlt, daß das Jodopyrin nicht auskristallisierte und dann im Scheidetrichter mit viel Natriumnitrit (0,30 ccm) versetzt, mit H_2SO_4 angesäuert und mit CS_2 ausgschüttelt. Ich erhielt in diesem Falle 12 mgr Jod.

Jodopyrinlösungen ergaben bei Ausschüttelung mit CS_2 nach Ansäuerung und Zusatz von H_2O_2 oder KNO_2 keine Jodausscheidung.

Nach diesen Ergebnissen ist es klar, daß man zur Bestimmung des Jodkaliums im Urin im vorliegenden Falle die Ausschüttelung mit H_2O_2 verwenden konnte, da sie das Jod aus Jodopyrin nicht freimachte.

Ich gehe nunmehr über zu den Versuchen am Hunde.

Verfüttert wurden Dosen von 1,0, 0,5 und 0,25 gr Jodopyrin.

Ein 4. Versuch mit 0,25 gr Jodopyrin wurde abgebrochen, da der Hund Durchfall bekam. Im einzelnen verliefen die Versuche folgendermaßen:

Reihe I.

Der Versuchshund, Pinscher, 4 Jahre alt, $8^1/_2$ kg schwer, erhielt 1 gr Jodopyrin = 400 mgr Jod per os in Hackfleisch. Nach je 24 Stunden wurde der aufgefangene Urin untersucht.

1. Tag. Der Urin ist von brauner Farbe, sehr trübe, reagiert sauer. Die Untersuchung auf Eiweiß und Blut ergibt positives Resultat.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
		Veraschung	
365 ccm	1028	20 ccm	13,6 mgr J. = 62,5%
		Tierkohlefiltrat	
		50 ccm	32,0 mgr J. = 58,4% mit H_2O_2
		50 ccm	33,0 mgr J. = 60,0% mit KNO_2

2. Tag. Farbe hellgelb, frei von Eiweiß und Blut. Reaktion amphoter.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
			Veraschung
730 ccm	1010	50 ccm	3,85 mgr J. = 14,05%
			Tierkohlefiltrat
		50 ccm	3,40 mgr J. = 12,5% mit H_2O_2
		50 ccm	3,90 mgr J. = 14,25% mit KNO_2

3. Tag. Farbe hellgelb, Reaktion schwach, sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
			Veraschung
600 ccm	1010	50 ccm	0,8 mgr J. = 2,4%
			Tierkohlefiltrat
		50 ccm	0,6 mgr J. = 1,8 % mit H_2O_2
		50 ccm	0,6 mgr J. = 1,8 % mit KNO_2

4. Tag. Farbe hellgelb, Reaktion sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
			Veraschung
320 ccm	1007	50 ccm	0,9 mgr J. = 1,35%
			Tierkohlefiltrat
		50 ccm	0,8 mgr J. = 1,3 % mit H_2O_2
		50 ccm	0,7 mgr J. = 1,05% mit KNO_2

5. Tag. Farbe hellgelb, Reaktion schwach, sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
			Veraschung
520 ccm	1015	50 ccm	0,3 mgr J. = 0,78%
			Tierkohlefiltrat
		50 ccm	
		50 ccm	0,2 mgr J. = 0,52% mit KNO_2

Bei diesem Versuch wurden vom ausgegebenen Jod nach

Veraschung wiedergefunden	81,2%
nach Behandlung mit H_2O_2	73,8%
nach Behandlung mit KNO_2	77,7%

Reihe II.

Der Versuchshund, Kreuzungsprodukt, $^1/_4$ Jahr alt, 4 kg schwer, erhielt in Hackfleisch 0,5 gr Jodopyrin = 200 mgr Jod. Nach je 24 Stunden wurde der Urin aufgefangen und untersucht.

1. Tag. Farbe hellgelb, Reaktion schwach, sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
			Veraschung
720 ccm	1013	20 ccm	4,3 mgr J. = 77,5%
			Tierkohlefiltrat
		50 ccm	10,75 mgr J. = 77,5% mit H_2O_2
		50 ccm	11,00 mgr J. = 79,1% mit KNO_2

2. Tag. Farbe hellgelb, Reaktion schwach, sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
			Veraschung
490 ccm	1010	50 ccm	0,4 mgr J. = 1,95%
			Tierkohlefiltrat
		50 ccm	0,41 mgr J. = 2,0% mit H_2O_2
		50 ccm	0,4 mgr J. = 1,95% mit KNO_2

3. Tag. Farbe hellgrün, Reaktion sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
			Veraschung
810 ccm	1005	50 ccm	0,1 mgr J. = 0,8%
			Tierkohlefiltrat
		50 ccm	0 mit H_2O_2
		50 ccm	0,1 mgr J. = 0,8% mit KNO_2

Es wurde ausgeschieden vom eingegebenen Jod:

nach Veraschung	80,25%
nach Behandlung mit H_2O_2	79,5 %
nach Behandlung mit KNO_2	82,0 %

Reihe IV.

Der Versuchshund, Pinscher, 5 kg schwer, 3 Jahre alt, er-

hielt 0,25 gr Jodopyrin in Hackfleisch. Nach 24 Stunden wurde der Urin aufgefangen und untersucht.

1. Tag. Farbe dunkelbraun, Reaktion sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
			Veraschung
420 ccm	1019	20 ccm	1,25 mgr J. = 26,25%
			Tierkohlefiltrat
		50 ccm	2,15 mgr J. = 18,07% mit H_2O_2
		50 ccm	3,2 mgr J. = 26,9% mit KNO_2

Der Versuch wurde, wie bereits oben erwähnt, abgebrochen, weil sich bei dem Hunde Durchfall einstellte. Offenbar wurde der größte Teil des Jodes durch den Darm ausgeschieden.

Reihe III.

Der Versuchshund, Kreuzungsprodukt, $^1/_4$ Jahr alt, 4 kg schwer, erhält 0,25 gr Jodopyrin = 100 mgr Jod in Hackfleisch. Nach je 24 Stunden wurde der aufgefangene Urin untersucht.

1. Tag. Farbe gelbbraun, Reaktion sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
			Veraschung
290 ccm	1022	20 ccm	3,2 mgr J. = 46,4%
			Tierkohlefiltrat
		50 ccm	7,65 mgr J. = 44,4% mit H_2O_2
		50 ccm	8,0 mgr J. = 48,0% mit KNO_2

2. Tag. Farbe gelbgrün, Reaktion schwach, sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden
			Veraschung
520 ccm	1010	50 ccm	2,7 mgr J. = 28,1%
			Tierkohlefiltrat
		50 ccm	2,4 mgr J. = 25,0% mit H_2O_2
		50 ccm	2,7 mgr J. = 28,1% mit KNO_2

3. Tag. Farbe gelbgrün, Reaktion schwach, sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden	
			Veraschung	
460 ccm	1015	50 ccm	0,85 mgr J. =	7,8%
			Tierkohlefiltrat	
		50 ccm	0,6 mgr J. =	5,5% mit H_2O_2
		50 ccm	0,85 mgr J. =	7,8% mit KNO_2

4. Tag. Farbe gelb, Reaktion sauer.

Urinmenge	spez. Gew.	verarbeitet	ausgeschieden	
			Veraschung	
380 ccm	1008	50 ccm	0,1 mgr J. =	0,8%
			Tierkohlefiltrat	
		50 ccm	0,05 mgr J. =	0,4% mit H_2O_2
		50 ccm	0,1 mgr J. =	0,8% mit KNO_2

Der Versuch ergibt: Es wurden ausgeschieden vom eingegebenen Jod:

nach Veraschung	83%
nach H_2O_2-Methode	75,3%
nach KNO_2-Methode	87%

Aus den Versuchen ergibt sich:

1. Die Hauptmenge des als Jodopyrin eingegebenen Jodes wird im Urin wieder ausgeschieden; denn in Versuch I, II und III wurden 81,2, 80,25 und 83% ausgeschieden.

2. Im wesentlichen besteht die Ausscheidung in Jodkalium; denn nach der H_2O_2-Methode erhält man fast genau dieselben Werte wie nach Veraschung. Die Veraschungswerte stellten sich zu den mit H_2O_2 gefundenen

in Versuch I	81 : 79,5%
in Versuch II	80 : 79,5%
in Versuch III	80 : 75%.

Ob die nicht bedeutenden Differenzen beider Methoden die übrigens in Reihe II überhaupt nicht nachweisbar waren, auf Ausscheidung jodierter organischer Präparate beruhen, kann nicht entschieden werden. Offenbar ist übrigens dieser Punkt für die Beantwortung der wesentlichen gestellten Fragen nicht

von Bedeutung; denn sicher ist, daß die Hauptmasse des ausgeschiedenen Jodes als Jodkalium ausgeschieden wird.

Das wesentlichste Resultat der Arbeit ist, daß bei Verfütterung von Jodopyrin die Hauptmenge (etwa $^4/_5$ des Ganzen) im Körper zu Jodkalium zersetzt und durch den Urin ausgeschieden wird.

Zum Schlusse gestatte ich mir, Herrn Geh. Medizinalrat Professor Dr. Geppert, sowie Herrn Apotheker Lüttringhaus, Assistenten des Pharmakologischen Instituts, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

Poulsson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie.

Fehlings, Robert: Ueber Jodausscheidung im Urin nach Eingabe von Jodkalium und Jodostarin. Inaug. Diss. Gießen 1913.

Müller, Karl: Die Ausscheidung des Jodes im Urin.

Hoos, Hans: Jodausscheidung nach längerer Eingabe von Jodpräparaten. Inaug. Diss. Gießen 1914.

Geitz: Ueber Jodausscheidung nch Einspritzung kleiner Jodkaliummengen. Diss. Gießen 1925.

Braun, Walter: Ausscheidung von Jod im Urin nach Eingabe von Yatren. Diss. Gießen 1926.

Fränkel: Arzneimittelsynthese. 1921.

Hainck, Paul: Die Anwendung des Jodopyrins in der Humanmedizin. Diss. Leipzig 1906.

Bender: Diss. Gießen, 1926. Eine einfache Methode des quantitativen Nachweises von Jodkali im Urin.

Brandenberg: Diss. Gießen, 1926. Der quantitative Nachweis grösserer Jodkaliummengen im Urin.

Lebenslauf.

Ich, Marcus Bulach, bin am 24. August 1887 zu Günzburg an der Donau (Bayern) geboren. Ich besuchte dortselbst fünf Jahre die Volksschule und neun Jahre das humanistische Gymnasium. Im Juli 1907 erhielt ich das Reifezeugnis. Von Wintersemester 1907/08 bis Sommersemester 1911 studierte ich an der Tierärztlichen Hochschule zu München und erhielt dort im Januar 1912 die Approbation. Nach mehrjähriger praktischer Tätigkeit in Praxis und an Schlachthöfen, sowie nach vierjähriger Teilnahme am Krieg ließ ich mich am 10. Januar 1919 in Langenau (Württemberg) als prakt. Tierarzt nieder. Im März 1920 wurde mir die dortige Stadttierarztstelle übertragen.